



# VNiVERSiDAD D SALAMANCA

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

**FACULTAD DE MEDICINA: GRADO EN MEDICINA**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO/FIN DE MÁSTER**

CONTRÓVERSIAS EN EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA  
PAPILAR TIROIDEO DE TAMAÑO SUBCENTIMÉTRICO  
(T1A): TRATAMIENTO QUIRÚRGICO FRENTE A  
OBSERVACIÓN CLÍNICA ACTIVA

AVTOR

MANUEL VICENTE REDONDO

TVTØR

GUZMÁN FRANCH ARCAS

DEFENSA 2016



# ÍNDICE

<b>Resumen</b> .....	4
<b>Introducción</b> .....	6
<b>Justificación</b> .....	8
<b>Objetivos</b> .....	9
<b>Material y método</b> .....	10
<b>Resultados</b>	
Material seleccionado y características.....	11
Guías de práctica clínica .....	12
Estudios clínicos de vigilancia activa en MCPT.....	12
Predictores de progresión tumoral .....	13
Eventos desfavorables secundarios al tratamiento quirúrgico .....	15
<b>Discusión</b> .....	17
<b>Conclusión</b> .....	21
<b>Tablas</b>	
Tabla 1 .....	22
Tabla 2 .....	23
Tabla 3 .....	24
<b>Bibliografía</b> .....	25

## **RESUMEN**

### **Introducción**

La incidencia global del microcarcinoma papilar de tiroides (MCPT) está en constante aumento, siendo cada vez más sólidas las evidencias que demuestran que su curso clínico puede ser indolente en muchos casos. En los últimos años, dos guías de práctica clínica han mencionado la posibilidad de llevar a cabo vigilancia clínica activa en algunos casos en lugar de la opción quirúrgica inmediata. Así, la observación clínica podría llegar a considerarse una de las estrategias electivas iniciales en el tratamiento de los MCPT. El manejo tradicional basado en la cirugía inmediata podría cuestionarse en casos de bajo riesgo, evitando el sobre-tratamiento en pacientes con MCPT indolente.

### **Objetivos**

El presente estudio tiene por objetivo hacer una revisión de la evidencia científica actual publicada sobre las estrategias de vigilancia activa en el manejo de los MCPT.

### **Materiales y método**

Se han seleccionado las guías clínicas vigentes sobre el manejo del cáncer diferenciado de tiroides. Asimismo se ha realizado una búsqueda de la literatura publicada hasta octubre de 2015 utilizando el recurso PubMed introduciendo el algoritmo de búsqueda “(nonsurgical treatment OR observation OR surveillance) AND (papillary microcarcinoma) AND thyroid”, obteniendo un total de 160 registros. Se revisaron y seleccionaron aquellos documentos que contenían información relevante para la revisión.

### **Resultados**

Se han identificado 7 guías de práctica clínica y sólo 2 de ellas mencionan la posibilidad de la vigilancia activa en MCPT de bajo riesgo. Se han seleccionado y revisado 7 estudios clínicos prospectivos llevados a cabo en 2 centros japoneses. En

ellos se observó que la vigilancia activa en el MCPT se asociaba a una baja incidencia de crecimiento tumoral (desde 2,3% de pacientes con incremento en 3 mm o más para un periodo de seguimiento medio de 47 meses hasta 15,9% en pacientes seguidos durante 120 meses) y de aparición de metástasis linfáticas (desde 0,5% en un periodo medio de 47 meses hasta 3,8% en pacientes seguidos durante 120 meses). Además de esto, ningún paciente desarrolló metástasis a distancia ni falleció por el tumor. También se han seleccionado y revisado 13 estudios que evaluaban los posibles predictores de progresión tumoral (edad, localización del tumor, multifocalidad, vascularización, calcificación, metástasis linfáticas, niveles de TSH, embarazo, marcadores moleculares o hallazgos citológicos en la PAAF), sin que ninguno de ellos aporte resultados concluyentes. Otros 4 estudios evalúan la morbilidad secundaria al tratamiento quirúrgico de estos tumores, siendo menor en el grupo de pacientes que inicialmente se tratan de forma conservadora.

## **Conclusiones**

La vigilancia activa de los MCPT parece ser una buena opción en pacientes seleccionados de bajo riesgo en los estudios llevados a cabo en los dos centros japoneses. Sin embargo, serían necesarios estudios prospectivos que confirmen dichos resultados en la población occidental. De igual modo, sería imprescindible la identificación de indicadores asociados a progresión tumoral para poder definir con seguridad criterios de inclusión para la implementación de estas estrategias conservadoras.

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma papilar de tiroides (CPT) es el tipo de cáncer de tiroides más frecuente y su incidencia está aumentando más rápido que la de cualquier otro cáncer. En 2014 se actualizaron los datos de la incidencia de cáncer tiroideo en EEUU desde 1975, mostrando un aumento de 2,9 veces, mientras que la mortalidad específica permaneció estable (1). En Korea, la incidencia de cáncer de tiroides se incrementó 15 veces desde 1993 a 2011 (2). Este escenario se ha vuelto un fenómeno global en los países desarrollados. El aumento del uso de la ecografía para el screening de lesiones de tiroides o de arteria carótida ha llevado a la detección de lesiones más pequeñas. Además, con la punción aspirativa con aguja fina (PAAF) se pueden diagnosticar carcinomas papilares a partir de 3 mm de tamaño (3).

Hablamos de microcarcinoma papilar de tiroides (MCPT) como aquel que mide  $\leq 10$  mm en su mayor dimensión de acuerdo a la clasificación histológica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicada en 1988 (4). Estudios recientes han sugerido que el incremento en la incidencia del CPT es particularmente provocado por un aumento de hasta el 441% en la incidencia del MCPT señalado entre 1983 y 2006 (5-8). Un ejemplo de ello es Finlandia, donde la incidencia de CPT se ha incrementado mientras que el tamaño tumoral medio ha disminuido (9).

Un dato significativo es la alta incidencia de MCPT hallados en múltiples series de autopsias en personas que murieron por causa no tiroidea, de hasta un 36% (10-14). De igual modo, elevada es la prevalencia de MCPT incidentales que no habían sido detectados en estudios preoperatorios pero fueron identificados en el examen histológico de la glándula resecada por enfermedades benignas, variando del 1.3% al 22% según diferentes estudios (15, 16).

Por otro lado, en el seguimiento de la cirugía de MCPT se han obtenido los siguientes datos: la mortalidad específica es  $<1\%$ , la recurrencia loco-regional está entre el 2-6%, y la recurrencia a distancia es del 1-2% (17, 18). También se ha demostrado que la mortalidad específica por MCPT es muy baja, correspondiendo a 32 de los 9279 (0,34%) pacientes de un estudio, según un meta-análisis (19).

Parece probable que estos excelentes resultados estén más relacionados con la naturaleza indolente de la enfermedad que con la efectividad del tratamiento. A pesar de ello, la mayoría de pacientes diagnosticados de CPT en los países occidentales son sometidos a tiroidectomía total, sea microcarcinoma o no.

Actualmente, la importancia clínica de los MCPT es controvertida. Estos hallazgos sugieren que la mayoría de los MCPT son inocuos y el abordaje actual con cirugía inmediata en todos los casos puede constituir un sobre-tratamiento de los mismos. El cuidado clínico de los pacientes con MCPT detectado de forma incidental se ha vuelto no solo un dilema para el manejo sino también un problema de salud pública.

Recientemente se ha planteado la posibilidad de un manejo más conservador en determinados tipos de cáncer, específicamente en MCPT. En la guía japonesa para el manejo de estos tumores de 2010 ya se mencionaban dos estudios (20, 21) en los que la vigilancia activa en lugar de cirugía inmediata parecía una opción aceptable y proponía por primera vez la posibilidad de observación para los MCPT de bajo riesgo (22). En este contexto, podemos definir la vigilancia activa como un plan de tratamiento que se basa en la observación estrecha de la enfermedad del paciente sin administrar ningún tratamiento salvo que haya empeoramiento de la misma en las pruebas de seguimiento, según el National Cancer Institute (23).

## JUSTIFICACIÓN

Hasta finales de 2015, la única guía que ofrecía la opción de observación para MCPT era la guía japonesa de 2010 (22), sin que el resto de guías de referencia vigentes lo mencionasen. A principios de 2016 se publicó la nueva guía de la American Thyroid Association (ATA) de 2015, donde también se introdujo esta posibilidad (24). Esto parece prever que en un futuro próximo, la vigilancia activa podría considerarse una de las estrategias electivas iniciales en el tratamiento de estos tumores. La intención del abordaje de los MCPT con vigilancia activa se fundamenta principalmente, en evitar la cirugía y los eventos desfavorables que conlleva, sin que esto influya de modo significativo en la progresión de la enfermedad.

Como vamos a ver más adelante, varios ensayos han revelado que la vasta mayoría de MCPT progresan lentamente o no lo hacen (20, 21), por ello es crítico evaluar el manejo tradicional, que rutinariamente recomienda cirugía inmediata para todas las biopsias que prueban CPT. En la era del diagnóstico ecográfico son necesarias estrategias apropiadas para cada individuo, y así identificar la necesidad de tratamiento quirúrgico evitando un sobre-tratamiento de los MCPT indolentes.



## **OBJETIVOS**

El presente estudio tiene por objetivo hacer una revisión de la evidencia científica actual publicada sobre las estrategias de vigilancia activa en el manejo de los MCPT para evaluar la idoneidad de esta alternativa frente a la cirugía inmediata y hacer una valoración crítica de la misma.

Más allá de esto, otro objetivo será intentar determinar cuáles son los factores que influyen en el riesgo de progresión de los MCPT que puedan utilizarse para seleccionar los pacientes tributarios de una u otra opción de tratamiento.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudiamos la evidencia actual publicada acerca de la posibilidad de observación en los MCPT mediante una revisión bibliográfica. Se han identificado las guías clínicas vigentes sobre el manejo del cáncer diferenciado de tiroides. Asimismo se ha realizado una búsqueda de la literatura publicada hasta octubre de 2015 utilizando la fuente documental MEDLINE a través del motor de búsqueda PubMed. Se realizó dicha búsqueda empleando el siguiente algoritmo: “(nonsurgical treatment OR observation OR surveillance) AND (papillary microcarcinoma) AND thyroid”, obteniendo un total de 160 registros, los cuales se ampliaron a 170 tras repetir la búsqueda durante el periodo de elaboración del trabajo.

Se seleccionaron aquellos documentos que contenían información relevante para la revisión. Fueron incluidas todas las publicaciones que analizasen el uso de la vigilancia en los MCPT, ya fueran estudios clínicos, guías de práctica clínica, estudios de cohortes, revisiones sistemáticas o narrativas, o estudios transversales. Como resultados de interés se abarcaron también estudios que evaluaban distintas variables: incidencia de MCPT; mortalidad específica por MCPT; progresión de los MCPT (crecimiento y desarrollo de metástasis linfáticas); predictores de progresión de la enfermedad; incidencia de tiroidectomía total frente a tiroidectomía limitada; efectos adversos de la cirugía de los MCPT; estudios de coste-efectividad de la observación y consideraciones éticas pertinentes. Algunas de las publicaciones utilizaban poblaciones de estudio superpuestas, pero debido a la poca evidencia disponible y la novedad del asunto, no se descartaron y se emplearon todas.

## RESULTADOS

### Material seleccionado y características

Se han identificado 7 guías de práctica clínica para el manejo de los nódulos tiroideos con el fin de obtener las recomendaciones para el tratamiento de los MCPT (22, 24-29). Todas están vigentes en la actualidad exceptuando la guía de la ATA de 2009, la cual incluimos para hacer notar el cambio de estrategia de la recién publicada guía de 2015 de la misma asociación.

Los principales estudios seleccionados para la revisión fueron 7 estudios clínicos prospectivos no aleatorizados realizados en dos centros japoneses desde 1993 hasta la actualidad (20, 21, 30-34). Estos estudios incluían pacientes con MCPT a los que se les daban dos opciones de tratamiento: cirugía inmediata u observación sin cirugía. Según *Ito et al.* los factores excluyentes fueron aquellas características desfavorables como tumores localizados adyacentes a la tráquea, tumores que pudieran invadir el nervio laríngeo recurrente, hallazgos en la PAAF de alto grado de malignidad y/o nódulos linfáticos sospechosos de metástasis en el compartimento lateral del cuello detectados por ecografía. Se recomendaba cirugía inmediata para los pacientes con estas características. Además, *Sugitani et al.* excluía a los individuos sintomáticos, aquellos con nódulos funcionantes, con enfermedad de Graves o que tomaran levotiroxina. Los protocolos de vigilancia activa incluían examen clínico y técnica de imagen una o dos veces al año.

Otro grupo de 13 estudios seleccionados, entre los que se encuentran también algunos de los anteriores, tratan de precisar los factores predictores de progresión de la enfermedad (19, 20, 31, 33, 25-43). Entre estos encontramos meta-análisis, estudios clínicos, revisiones y cohortes.

Uno de los estudios clínicos mencionados se centraba en averiguar la incidencia de eventos desfavorables en los dos grupos de pacientes (observación vs cirugía) (34). Junto a este se han incluido otros 3 estudios acerca de los efectos adversos de la tiroidectomía (44-46).

## **Guías de práctica clínica**

Las recomendaciones de las principales guías clínicas para el manejo del cáncer tiroideo se encuentran recogidas en la Tabla 1.

En 2010, las guías japonesas para el manejo de cáncer de tiroides aceptaron por primera vez la “observación para el MCPT de bajo riesgo” (22) tras los prometedores resultados obtenidos por *Sugitani et al.* (20). Sin embargo, la mayoría de las guías de los países occidentales no contemplan esta opción a día de hoy, exceptuando la actualizada guía de la ATA de 2015 publicada recientemente en 2016, donde a pesar de seguir recomendando la cirugía para estos pacientes considera la vigilancia activa como una alternativa en los tumores de muy bajo riesgo (entre ellos el MCPT sin evidencia clínica de metástasis, o invasión local y sin evidencia citológica o molecular de enfermedad agresiva) (24).

## **Estudios clínicos de vigilancia activa en MCPT**

Los resultados de los estudios clínicos en los que se realizó observación activa en los MCPT de bajo riesgo están agrupados en la Tabla 2.

El primer estudio clínico en el que se aplicó la observación para el MCPT se inició en 1993 en Kuma Hospital, Japón realizado por *Ito et al.* (30). Se observaron 162 pacientes con MCPT de bajo riesgo durante un tiempo de seguimiento medio de 46 meses. El tumor permaneció estable en más del 70% de los pacientes (se estableció el corte en variaciones de 2 mm) durante todo el periodo de seguimiento y solo aparecieron metástasis linfáticas en el 1,2% de los pacientes.

En el año 2010 publicaron un nuevo estudio con una muestra ampliada a 340 pacientes sometidos a observación durante un tiempo medio de 74 meses (21). Los índices de crecimiento del tumor (en este caso se puso el límite en 3 mm) y de aparición de metástasis linfática fueron de 6,4% y 1,4% a los 5 años respectivamente; y de 15,9% y 3,4% a los 10 años.

En el informe de este grupo de investigadores de 2014, siguieron a 1235 pacientes durante un periodo medio de 60 meses (31). Los índices de crecimiento del tumor y de aparición de metástasis linfáticas fueron de 4,9% y 1,5% a los 5 años respectivamente; y de 8% y 3,8% a los 10 años.

En el Cancer Institute Hospital de Tokio, *Sugitani et al.* (20) iniciaron un estudio de vigilancia para MCPT de bajo riesgo dos años después de que comenzara el estudio en Kuma Hospital. Los resultados iniciales fueron similares. Menos del 10% de los MCPT mostraron crecimiento de 3 mm o más durante la observación (60 meses de media) y alrededor del 1% desarrollaron metástasis linfáticas. En 2014 obtuvieron resultados semejantes en otro estudio en el que investigaban si los niveles de TSH en sangre podían ser usados para predecir el crecimiento de los MCPT durante la observación (32). Con una muestra de 322 pacientes, un 6% de los mismos sufrió aumento de tamaño del tumor y en un 0,9% aparecieron nódulos linfáticos metastásicos. Finalmente, no se encontró asociación significativa entre ambos parámetros y se concluyó que la TSH no es un buen predictor de crecimiento tumoral.

Los dos últimos trabajos de este tipo publicados este mismo año obtuvieron resultados en la misma línea. *Oda et al.* (34) siguieron a 1179 pacientes en Kuma Hospital entre 2005 y 2013 diagnosticados de MCPT de bajo grado. El 2,3% de pacientes experimentaron crecimiento del tumor de 3 mm o más y sólo un 0,5% mostraron nódulos linfáticos metastásicos de nueva aparición. *Fukuoka et al.* (33) detectaron un 7% de pacientes con MCPT de bajo riesgo que incrementaron su tamaño tumoral y un 1% de aparición de metástasis linfáticas en una muestra de 384 pacientes seguidos durante un tiempo medio de 81 meses en el Cancer Institute Hospital.

De los estudios en ambos centros ninguno de los pacientes desarrolló metástasis a distancia o murió del CPT como resultado de retrasar la cirugía. Las variaciones de incidencia de cirugía electiva tardía se deben a múltiples motivos: cambios en la opinión del paciente durante el seguimiento, progresión tumoral significativa o diferentes criterios para llevar a cabo la cirugía según los distintos estudios.

### **Predictores de progresión tumoral**

Estos y otros estudios han intentado encontrar características del tumor o del paciente que pudieran predecir el riesgo de progresión tumoral, lo cual podría ayudar a elegir qué tipo de manejo es más conveniente en cada caso. En 1999 se publicaron los resultados de una revisión retrospectiva de 178 pacientes con MCPT entre 1976 y 1993 para determinar los factores pronósticos de mortalidad (35). Los que más afectaban a la supervivencia específica fueron la presencia de metástasis linfáticas

clínicamente aparentes (1 cm o más) y ronquera debida a parálisis del recurrente. *Roti et al.* resumieron en un meta-análisis que los factores de riesgo asociados a la recurrencia en pacientes con MCPT eran: edad joven, cáncer clínicamente aparente, multifocalidad del tumor y nódulos linfáticos al diagnóstico (19). *Ito et al.* también enfatizaron que los MCPT con metástasis clínicamente aparentes, particularmente en el compartimento lateral del cuello, muestran un comportamiento biológico agresivo (36, 37). En contraste, las metástasis nodales no detectadas clínicamente no afectan al pronóstico de los pacientes.

Una de las conclusiones importantes del estudio de *Ito et al.* de 2014 (31) fue que los MCPT en pacientes menores de 40 años tienden a incrementar su tamaño, mientras que en pacientes de 60 o más años raramente ocurría. Los pacientes entre 40 y 59 años se encontraban entre ambos. Un análisis multivariante demostró que la edad era el único factor significativo, y la historia familiar o la multifocalidad no lo eran. En el estudio de *Sugitani et al.* de 2010 (20) se indicó también que el único factor clínico asociado a los resultados en la observación era la edad: los MCPT asintomáticos en pacientes jóvenes tendían a crecer en tamaño comparado con aquellos pacientes más mayores. Entre los factores ecográficos destacaron que la alta vascularización del tumor favorece el crecimiento tumoral (30% crecen si es alta frente a un 4% de los pobremente vascularizados). *Cappelli et al.* también apuntó la presencia de la vascularidad intranodal como un predictor de resultado desfavorable en pacientes con MCPT (38). El estudio de 2016 de *Fukuoka et al.* demostró en un análisis multivariante que tanto la alta calcificación del tumor como la pobre vascularidad del mismo estaban significativamente relacionadas con enfermedad estable (no cambio o disminución en el tamaño) (33). Yasuhiro Ito encontró que el riesgo de invasión traqueal de MCPT de 7 mm o más estaba muy relacionado con el ángulo formado por el tumor y la tráquea. Un ángulo obtuso estaba asociado con alto riesgo de invasión traqueal, un ángulo recto o poco claro con riesgo intermedio, y un ángulo agudo con bajo riesgo (39). Otro factor clínico señalado ha sido el embarazo durante la observación. Se vio un incremento del MCPT en 4 de 9 mujeres que quedaron embarazadas durante el periodo de vigilancia (40). Sin embargo, se necesitan estudios con muestras mayores para definir el impacto del embarazo en la progresión del MCPT.

Por último, se han buscado marcadores moleculares que pudieran predecir la progresión y diseminación de los MCPT. Entre ellos, la mutación BRAF<sup>V600E</sup> fue asociada a la presencia de metástasis linfáticas, como también lo fue la mutación hTER (41, 42). No obstante, estas alteraciones tienen muy poco valor predictivo positivo si se miran aisladamente.

*Brito et al.* hicieron un esfuerzo por reunir las características a tener en cuenta a la hora de seleccionar a los pacientes candidatos a vigilancia activa para facilitar la estratificación del riesgo y la toma de decisiones clínicas (43). Los resultados se pueden ver en la Tabla 3. Concluyen que los candidatos ideales para llevar a cabo observación serían pacientes mayores (> 60 años) con un probable o probado MCPT solitario con márgenes bien definidos, no adyacente a la cápsula tiroidea y confinado al parénquima tiroideo.

En uno de los estudios de *Sugitani et al.* llegan a la conclusión de que hay 3 tipos de MCPT biológicamente diferentes que deberían ser tratados individualmente (20). El tipo I comprende el MCPT asintomático que permanece inocuo durante la vida del paciente, y la observación con ecografías periódicas es lo recomendable. En este grupo se englobarían aquellos en los que no se encuentran metástasis a distancia ni invasión extracapsular, y en el caso de metástasis linfáticas que sean menores de 1 cm. Los de tipo I representaban el 95% de los MCPT en su estudio. Si durante la observación hay incremento del tamaño del tumor o desarrollo de metástasis linfáticas clínicamente aparentes pasaría a ser tipo II, en el que ya se recomienda tratamiento quirúrgico.

### **Eventos desfavorables secundarios al tratamiento quirúrgico**

*Oda et al.* demostraron que la incidencia de eventos desfavorables era significativamente más alta en el grupo de cirugía inmediata que en el de vigilancia activa (34): parálisis de cuerdas vocales (4,1% frente a 0,6%), hipoparatiroidismo temporal (16,7% frente a 2,8%), hipoparatiroidismo permanente (1,6% frente a 0,08%), hematoma postquirúrgico (0,5% frente a 0%) y cicatriz quirúrgica en el cuello (100% frente a 8%). Además, la proporción de pacientes tratados con L-tiroxina fue significativamente mayor en el grupo de cirugía inmediata que en el de observación (66,1% frente a 20,1%). Otros efectos adversos que se han indicado tras

la tiroidectomía total son la fatiga persistente (44), el aumento de peso (45), y las quejas cognitivas (46).



## DISCUSIÓN

Como hemos visto en el apartado *Resultados*, la intervención quirúrgica inmediata puede no ser la mejor opción en todos los pacientes. En los estudios clínicos llevados a cabo en dos centros japoneses se observó que la vigilancia activa en el MCPT se asociaba a una baja incidencia de crecimiento tumoral (desde 2,3% de pacientes con incremento en 3 mm o más para un periodo de seguimiento medio de 47 meses hasta 15,9% en pacientes seguidos durante 120 meses) y de aparición de metástasis linfáticas (desde 0,5% en un periodo medio de 47 meses hasta 3,8% en pacientes seguidos durante 120 meses). Además de esto, ningún paciente desarrolló metástasis a distancia ni falleció por el tumor. Las tasas de tiroidectomía tardía variaron del 5 al 35% debido a diversos factores dependientes de la opinión del paciente o de los criterios de cada estudio para cambiar el manejo a cirugía. Pueden quedar algunas dudas sobre si los buenos resultados obtenidos en estos dos centros se pudieran deber a una selección meticulosa por un equipo experimentado en este tipo de cáncer y con acceso a las últimas tecnologías (39). Tampoco están claros los motivos por los cuales los pacientes decidieron la opción de observación en lugar de optar por cirugía.

En cuanto a las guías clínicas, hemos encontrado que solo dos guías vigentes aceptan la observación como alternativa para los MCPT de bajo riesgo: la guía japonesa de 2010 y la recién publicada guía de la ATA de 2015. Un problema de las guías es que no discuten en detalle la amplia variedad de factores clínicos que necesitan ser tenidos en cuenta para considerar esta alternativa frente a la cirugía inmediata. Si bien es cierto que las guías occidentales abogan cada vez más por un manejo menos agresivo, recomendando lobectomía en los MCPT de bajo riesgo, también lo es que la tendencia actual en la práctica médica va hacia un aumento de las tiroidectomías totales como demostró un estudio de cohortes en EEUU con 29,512 pacientes (47). A pesar de los excelentes resultados en cuanto a mortalidad específica por MCPT (19), la mayoría de pacientes diagnosticados de CPT en los países occidentales son sometidos a tiroidectomía total, incluso si es MCPT. Y como hemos visto, la tiroidectomía total tiene un pequeño pero significativo riesgo de complicaciones, susceptibles de ser reducidas en los casos en los que se lleva a cabo la vigilancia activa.

Por otro lado, muchos estudios han tratado de encontrar los factores predictores de progresión tumoral, pero los resultados no están claros y algunas veces se muestran contrapuestos. Cabe destacar el papel de la edad como el factor clínico más estudiado y al que más se asocian las variaciones en la progresión de los tumores. La estrategia de vigilancia activa parece ser más factible en pacientes mayores, en los cuales hay menos probabilidad de progresión de la enfermedad, al contrario que en pacientes jóvenes, en los que se ha observado que el riesgo de crecimiento del tumor o de aparición de metástasis linfáticas es mayor. No obstante, los periodos de seguimiento de los estudios publicados no son suficientes para analizar las consecuencias a largo plazo que pudiera tener el dejar los MCPT sin tratar en pacientes jóvenes. En resumen, podríamos extraer que los candidatos ideales para llevar a cabo observación serían pacientes mayores con MCPT solitario de márgenes bien definidos, no adyacente a la cápsula tiroidea, confinado al parénquima tiroideo, con poca vascularización, y sin metástasis linfáticas.

A la luz de la falta de beneficio probado de la cirugía de tiroides, la baja mortalidad específica asociada a MCPT y los potenciales efectos adversos y complicaciones de la tiroidectomía, debemos plantearnos nuevas estrategias de manejo. Los médicos del Kuma Hospital han desarrollado y validado un enfoque de gestión de la vigilancia activa como alternativa a la resección quirúrgica inmediata en CPT citológicamente confirmado. En este contexto, es clave la importancia de una adecuada selección de pacientes y un correcto seguimiento para llevar a cabo un proceso de vigilancia activa. Sería ideal encontrar un programa de screening que consiguiera detectar la enfermedad que será clínicamente significativa en un futuro, para aplicar intervenciones curativas precozmente y evitarlas en aquellos MCPT que no progresarán. El encontrarlo o no dependerá de nuestra capacidad para caracterizar adecuadamente la biología de los cánceres de tiroides individuales y mejorar la selección de los pacientes.

Que esta selección sea apropiada constituye el primer paso para lograr un protocolo de observación exitoso y ha de tener en cuenta también el temperamento del paciente. Es esencial que los cirujanos hagan saber a sus pacientes que en medicina nunca hay garantías, pero para evitar que experimenten miedo o ansiedad por el pensamiento de dejar sus MCPTs sin tratar se ha de dar una explicación sobre el comportamiento del cáncer y proporcionar una educación al paciente que conste de los siguientes

elementos: síntomas que pueden aparecer en la progresión, el papel de las visitas de seguimiento y sus componentes, la importancia de cumplir la vigilancia durante un extenso periodo de tiempo, el pronóstico del tumor, la posibilidad de optar por cirugía en cualquier momento y los cambios que esto conllevaría (48). A pesar de que la seguridad de los protocolos de observación no se ha establecido aún de manera adecuada, un protocolo de vigilancia bien definido debe ser la columna vertebral de cualquier estrategia de observación.

Los principios éticos de autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia son mejor atendidos cuando ofrecemos a los pacientes seleccionados todas las posibles opciones, desde la observación a la cirugía. La confianza mutua, la comunicación abierta y un adecuado intercambio de información son la clave para aconsejar a los pacientes que se enfrentan a decisiones tan complejas en la atención médica (48).

Desde una perspectiva institucional, se demostró que un abordaje de los MCPT por vigilancia activa era más barato que la cirugía inmediata en los primeros 16 años desde el diagnóstico y era una opción más costo-efectiva independientemente de la duración de la observación (49). Sin embargo, tras los 17 años al diagnóstico, la vigilancia activa se volvía un procedimiento más caro y el coste total aumentaba más rápido que en la estrategia quirúrgica. Por ello, si solo se considera el coste, la observación es preferible para pacientes de edad avanzada o con una esperanza de vida acortada ( $<$  o igual a 16 años), mientras que la cirugía inmediata es más adecuada para pacientes jóvenes y sanos con larga esperanza de vida. Estos resultados económicos concuerdan con los resultados oncológicos obtenidos que apoyan que los pacientes mayores con MCPT subclínicos son los mejores candidatos a la observación (31, 50).

Se prevé que en 2019, la incidencia de CPT será de 37/100.000 mujeres, convirtiéndose en el tercer cáncer más frecuente en mujeres de todas las edades (51). Ante la falta de un claro beneficio del actual manejo de los MCPT de bajo riesgo, ha habido una reacción en contra de la detección precoz de los mismos. Esto lo podemos ver en las nuevas directrices de la guía de la ATA en contra de la PAAF para cualquier nódulo de 10 mm o menos y proponiendo la vigilancia activa como alternativa a la cirugía como hemos explicado anteriormente (24).

Hoy en día, la observación solo se debería llevar a cabo en protocolos aprobados por los órganos institucionales oportunos de cada centro hasta que se conozcan más evidencia de los riesgos y beneficios. Hasta la fecha, no ha habido ningún estudio prospectivo, aleatorizado y controlado para determinar si la extensión de la cirugía (observación, lobectomía o tiroidectomía total) conduce a mejores resultados en los pacientes con MCPT. No obstante, puede llegar el día en el que se instaure la vigilancia activa en pacientes con MCPT como la corriente o estrategia principal.

## CONCLUSIÓN

La vigilancia activa en pacientes diagnosticados de carcinoma papilar de tiroides de tamaño inferior a 1 cm parece ser una opción válida y bien tolerada en pacientes seleccionados de bajo riesgo, como han demostrado los estudios realizados en dos centros japoneses. Además, dos guías clínicas vigentes ya incluyen esta posibilidad en sus recomendaciones. La edad parece ser el factor clínico que más se relaciona con la progresión del tumor, siendo más adecuada esta estrategia en pacientes mayores. No obstante, se necesitan estudios con periodos de seguimiento más prolongados para examinar las consecuencias potenciales a largo plazo en pacientes jóvenes que no se sometan a la cirugía de sus MCPT. También, serán necesarios más estudios prospectivos en poblaciones occidentales y preferiblemente aleatorizados para poder reproducir los resultados obtenidos en los estudios japoneses y llegar a una implantación real y efectiva de esta opción de tratamiento. Igualmente, se deben identificar de forma clara aquellos factores asociados a progresión del tumor que pudieran proporcionar unos criterios seguros de inclusión en cada estrategia de manejo. De cualquier modo, la vigilancia activa se presenta como una opción prometedora en el futuro manejo de los MCPT de bajo riesgo.

## TABLAS

**Tabla 1.** Recomendaciones para el manejo de los MCPT según las principales guías clínicas.

<b>Guía</b>	<b>Recomendación</b>
<b>ATA 2009 (25)</b>	“Lobectomía sola puede ser suficiente para microcarcinomas papilares de bajo riesgo, unifocales”
<b>ATA 2015 (24)</b>	“La cirugía se recomienda generalmente. La vigilancia activa puede ser una alternativa en pacientes con microcarcinomas papilares de muy bajo riesgo”
<b>JSTS/JAES 2010 (22)</b>	“Observación para MCPT de bajo riesgo”
<b>BTA 2014 (27)</b>	“Lobectomía está recomendada para pacientes con MCPT unifocal sin otros factores de riesgo”
<b>NCCN 2015 (29)</b>	“Considerar lobectomía en pacientes con CPT que carecen de factores de riesgo”
<b>CAEK 2013 (26)</b>	“Los MCPT confinados a la glándula no requieren tiroidectomía total”
<b>Guía española 2015 (28)</b>	“En un paciente que carece de factores de riesgo con MCPT unifocal debería realizarse lobectomía”

ATA: American Thyroid Association; JSTS/JAES: Japanese Society of Thyroid Surgeons/ Japanese Association of Endocrine Surgeons; BTA: British Thyroid Association; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; CAEK: German Association of Endocrine Surgeons. MCPT: Microcarcinoma Papilar de Tiroides; CPT: Carcinoma Papilar de Tiroides.

**Tabla 2.** Resultados de los estudios clínicos en pacientes observados con MCPT.

	<b>Pacientes observados</b>	<b>Tiempo de seguimiento (meses)</b>	<b>Pacientes sometidos a cirugía tardía</b>	<b>Crecimiento del tumor (3 mm o más)</b>	<b>Aparición de metástasis linfáticas</b>
<b>Ito et al. 2003</b>	162	46,5	56 (35%)*	27%†	1,2%
<b>Ito et al. 2010</b>	340	74	109 (32%)	6,4% (5 años)‡ 15,9% (10 años)	1,4% (5 años) ‡ 3,4% (10 años)
<b>Ito et al. 2014</b>	1235	60	191 (16%)	4,9% (5 años) 8% (10 años)	1,5% (5 años) 3,8% (10 años)
<b>Sugitani et al. 2010</b>	230	60	16 (7%)	7%	1%
<b>Sugitani et al. 2014</b>	322	78	28 (9%)	6%	0,9%
<b>Fukuoka et al. 2016</b>	384	81	19 (5%)	6,3% (5 años) 7,3% (10 años)	1%
<b>Oda et al. 2016</b>	1179	47	94 (8%)	2,3%	0,5%

\*Porcentaje sobre el total de pacientes observados al inicio entre paréntesis. †El límite establecido en este estudio fue de 2 mm de crecimiento en lugar de 3 mm. ‡Años de seguimiento de vigilancia activa entre paréntesis.

**Tabla 3.** Estratificación del riesgo para la toma de decisiones en MCPT. *Tabla tomada y modificada del estudio de Brito et al. 2015 (43).*

<b>Candidatos para observación</b>	<b>Características ecográficas del tumor o cuello</b>	<b>Características del paciente</b>	<b>Características del equipo médico.</b>
<b>Ideal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nódulo tiroideo solitario</li> <li>- Márgenes bien definidos</li> <li>- Rodeado por 2 mm o más de parénquima normal</li> <li>- No evidencia de extensión extratiroidea</li> <li>- cN0 y cM0</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes mayores de 60 años</li> <li>- Dispuesto a aceptar la vigilancia</li> <li>- Comprende que la cirugía pueda ser necesaria en el futuro.</li> <li>- Comorbilidades amenazantes para la vida</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Equipo multidisciplinario experimentado</li> <li>- Ecografía de alta calidad</li> <li>- Programas que aseguren un adecuado seguimiento</li> </ul>
<b>Apropiado</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- MCPT multifocales</li> <li>- Localizaciones subcapsulares</li> <li>- Hallazgos que dificultarán el seguimiento (tiroiditis...)</li> <li>- Captan FDG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes de edad media</li> <li>- Historia familia de CPT</li> <li>- Posibilidad de procrear</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cirujano de tiroides experimentado.</li> <li>- Ecografía disponible rutinariamente</li> </ul>
<b>Inapropiado</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Citología agresiva en PAAF</li> <li>- Adyacente al NLR</li> <li>- Extensión extratiroidea</li> <li>- Invasión de NLR o tráquea</li> <li>- N1 o M1</li> <li>- Aumento de 3 mm o más.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes jóvenes</li> <li>- Improbable que cumpla los planes de seguimiento</li> <li>- No dispuesto a aceptar la observación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No ecografía fiable disponible</li> <li>- Poca experiencia en el manejo de cáncer de tiroides</li> </ul>

MCPT: Microcarcinoma Papilar Tiroideo; PAAF: punción aspiración con aguja fina; NLR: nervio laríngeo recurrente; FDG: fluorodesoxiglucosa; NLR: nervio laríngeo recurrente; CPT: Carcinoma Papilar Tiroideo.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;140(4):317-22.
2. Ahn HS, Kim HJ, Welch HG. Korea's thyroid-cancer "epidemic"--screening and overdiagnosis. *N Engl J Med.* 2014;371(19):1765-7.
3. Yokozawa T, Miyauchi A, Kuma K, Sugawara M. Accurate and simple method of diagnosing thyroid nodules the modified technique of ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association.* 1995;5(2):141-5.
4. Hedinger C, Williams ED, Sobin LH. The WHO histological classification of thyroid tumors: a commentary on the second edition. *Cancer.* 1989;63(5):908-11.
5. Chen AY, Jemal A, Ward EM. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988-2005. *Cancer.* 2009;115(16):3801-7.
6. Simard EP, Ward EM, Siegel R, Jemal A. Cancers with increasing incidence trends in the United States: 1999 through 2008. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(2):118-28.
7. Cramer JD, Fu P, Harth KC, Margevicius S, Wilhelm SM. Analysis of the rising incidence of thyroid cancer using the Surveillance, Epidemiology and End Results national cancer data registry. *Surgery.* 2010;148(6):1147-52; discussion 52-3.
8. Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T, McIver B, Reinalda ME, Grant CS, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period. *Surgery.* 2008;144(6):980-7; discussion 7-8.
9. Hakala T, Kellokumpu-Lehtinen P, Kholova I, Holli K, Huhtala H, Sand J. Rising incidence of small size papillary thyroid cancers with no change in disease-specific survival in Finnish thyroid cancer patients. *Scand J Surg.* 2012;101(4):301-6.
10. Fukunaga FH, Yatani R. Geographic pathology of occult thyroid carcinomas. *Cancer.* 1975;36(3):1095-9.
11. Sampson RJ, Woolner LB, Bahn RC, Kurland LT. Occult thyroid carcinoma in Olmsted County, Minnesota: prevalence at autopsy compared with that in Hiroshima and Nagasaki, Japan. *Cancer.* 1974;34(6):2072-6.
12. Sampson RJ, Key CR, Buncher CR, Oka H, Iijima S. Papillary carcinoma of the thyroid gland. Sizes of 525 tumors found at autopsy in Hiroshima and Nagasaki. *Cancer.* 1970;25(6):1391-3.

13. Takahashi S. [Clinicopathological studies of latent carcinoma of thyroid]. *Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi*. 1969;45(1):65-76.
14. Bondeson L, Ljungberg O. Occult thyroid carcinoma at autopsy in Malmo, Sweden. *Cancer*. 1981;47(2):319-23.
15. Carlini M, Giovannini C, Mercadante E, Castaldi F, Dell'Avanzato R, Zazza S. [Incidental thyroid microcarcinoma in benign thyroid disease. Incidence in a total of 100 consecutive thyroidectomies]. *Chir Ital*. 2006;58(4):441-7.
16. Olen E, Klinck GH. Hyperthyroidism and thyroid cancer. *Arch Pathol*. 1966;81(6):531-5.
17. Hay ID. Management of patients with low-risk papillary thyroid carcinoma. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2007;13(5):521-33.
18. Mazzaferri EL. Management of low-risk differentiated thyroid cancer. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2007;13(5):498-512.
19. Roti E, degli Uberti EC, Bondanelli M, Braverman LE. Thyroid papillary microcarcinoma: a descriptive and meta-analysis study. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2008;159(6):659-73.
20. Sugitani I, Toda K, Yamada K, Yamamoto N, Ikenaga M, Fujimoto Y. Three distinctly different kinds of papillary thyroid microcarcinoma should be recognized: our treatment strategies and outcomes. *World journal of surgery*. 2010;34(6):1222-31.
21. Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, Fukushima M, Kihara M, Higashiyama T, et al. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World journal of surgery*. 2010;34(1):28-35.
22. Takami H, Ito Y, Okamoto T, Yoshida A. Therapeutic strategy for differentiated thyroid carcinoma in Japan based on a newly established guideline managed by Japanese Society of Thyroid Surgeons and Japanese Association of Endocrine Surgeons. *World journal of surgery*. 2011;35(1):111-21.
23. Institute NC. Active Surveillance: NCI Dictionary of Cancer Terms 2015 [Available from: <http://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=616060>].
24. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated

Thyroid Cancer. *Thyroid* : official journal of the American Thyroid Association. 2016;26(1):1-133.

25. American Thyroid Association Guidelines Taskforce on Thyroid N, Differentiated Thyroid C, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* : official journal of the American Thyroid Association. 2009;19(11):1167-214.

26. Dralle H, Musholt TJ, Schabram J, Steinmuller T, Frilling A, Simon D, et al. German Association of Endocrine Surgeons practice guideline for the surgical management of malignant thyroid tumors. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie*. 2013;398(3):347-75.

27. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clinical endocrinology*. 2014;81 Suppl 1:1-122.

28. Diez JJ, Oleaga A, Alvarez-Escola C, Martin T, Galofre JC, en representacion del Grupo de Trabajo de Cancer de Tiroides de la Sociedad Espanola de Endocrinologia y N. [Clinical guideline for management of patients with low risk differentiated thyroid carcinoma]. *Endocrinol Nutr*. 2015;62(6):e57-72.

29. NCCN. Thyroid Carcinoma: National Comprehensive Cancer Network, Inc.; 2015 [updated february 2015. Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/thyroid.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf).

30. Ito Y, Uruno T, Nakano K, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid* : official journal of the American Thyroid Association. 2003;13(4):381-7.

31. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, Miya A. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid* : official journal of the American Thyroid Association. 2014;24(1):27-34.

32. Sugitani I, Fujimoto Y, Yamada K. Association between serum thyrotropin concentration and growth of asymptomatic papillary thyroid microcarcinoma. *World journal of surgery*. 2014;38(3):673-8.

33. Fukuoka O, Sugitani I, Ebina A, Toda K, Kawabata K, Yamada K. Natural History of Asymptomatic Papillary Thyroid Microcarcinoma: Time-Dependent Changes in Calcification and Vascularity During Active Surveillance. *World journal of surgery*. 2016;40(3):529-37.

34. Oda H, Miyauchi A, Ito Y, Yoshioka K, Nakayama A, Sasai H, et al. Incidences of Unfavorable Events in the Management of Low-Risk Papillary Microcarcinoma of the Thyroid by Active Surveillance Versus Immediate Surgery. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2016;26(1):150-5.
35. Sugitani I, Fujimoto Y. Symptomatic versus asymptomatic papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome and prognostic factors. *Endocrine journal*. 1999;46(1):209-16.
36. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. Papillary microcarcinoma of the thyroid: how should it be treated? *World journal of surgery*. 2004;28(11):1115-21.
37. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. Preoperative ultrasonographic examination for lymph node metastasis: usefulness when designing lymph node dissection for papillary microcarcinoma of the thyroid. *World journal of surgery*. 2004;28(5):498-501.
38. Cappelli C, Castellano M, Braga M, Gandossi E, Pirola I, De Martino E, et al. Aggressiveness and outcome of papillary thyroid carcinoma (PTC) versus microcarcinoma (PMC): a mono-institutional experience. *Journal of surgical oncology*. 2007;95(7):555-60.
39. Ito Y, Miyauchi A, Oda H, Kobayashi K, Kihara M, Miya A. Revisiting Low-Risk Thyroid Papillary Microcarcinomas Resected Without Observation: Was Immediate Surgery Necessary? *World journal of surgery*. 2015.
40. Shindo H, Amino N, Ito Y, Kihara M, Kobayashi K, Miya A, et al. Papillary thyroid microcarcinoma might progress during pregnancy. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2014;24(5):840-4.
41. Niemeier LA, Kuffner Akatsu H, Song C, Carty SE, Hodak SP, Yip L, et al. A combined molecular-pathologic score improves risk stratification of thyroid papillary microcarcinoma. *Cancer*. 2012;118(8):2069-77.
42. Lu ZZ, Zhang Y, Wei SF, Li DS, Zhu QH, Sun SJ, et al. Outcome of papillary thyroid microcarcinoma: Study of 1,990 cases. *Mol Clin Oncol*. 2015;3(3):672-6.
43. Brito JP, Ito Y, Miyauchi A, Tuttle RM. A Clinical Framework to Facilitate Risk Stratification When Considering an Active Surveillance Alternative to Immediate Biopsy and Surgery in Papillary Microcarcinoma. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2015.
44. Sawka AM, Naeem A, Jones J, Lowe J, Segal P, Goguen J, et al. Persistent posttreatment fatigue in thyroid cancer survivors: a scoping review. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43(2):475-94.

45. Polotsky HN, Brokhin M, Omry G, Polotsky AJ, Tuttle RM. Iatrogenic hyperthyroidism does not promote weight loss or prevent ageing-related increases in body mass in thyroid cancer survivors. *Clinical endocrinology*. 2012;76(4):582-5.
46. Husson O, Haak HR, Buffart LM, Nieuwlaat WA, Oranje WA, Mols F, et al. Health-related quality of life and disease specific symptoms in long-term thyroid cancer survivors: a study from the population-based PROFILES registry. *Acta Oncol*. 2013;52(2):249-58.
47. Wang TS, Goffredo P, Sosa JA, Roman SA. Papillary thyroid microcarcinoma: an over-treated malignancy? *World journal of surgery*. 2014;38(9):2297-303.
48. Stack BC, Jr., Angelos P. The Ethics of Disclosure and Counseling of Patients With Thyroid Cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;141(11):957-8.
49. Lang BH, Wong CK. A cost-effectiveness comparison between early surgery and non-surgical approach for incidental papillary thyroid microcarcinoma. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2015;173(3):367-75.
50. Miyauchi A. Clinical Trials of Active Surveillance of Papillary Microcarcinoma of the Thyroid. *World journal of surgery*. 2016;40(3):516-22.
51. Aschebrook-Kilfoy B, Schechter RB, Shih YC, Kaplan EL, Chiu BC, Angelos P, et al. The clinical and economic burden of a sustained increase in thyroid cancer incidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(7):1252-9.

